

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

1390

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Louis RENAULT

Ancien Interne des Hôpitaux de Nantes

Né le 15 Juillet 1911, à ROHAN (Morbihan)

Sur quelques formes anormales
de Leucémie aiguë

Président : M. TROISIER, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

0051

1911

0051

0051

1911

1911

1911

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Louis RENAULT

Ancien Interne des Hôpitaux de Nantes

Né le 15 Juillet 1911, à ROHAN (Morbihan)

Sur quelques formes anormales de Leucémie aiguë

Président : M. TROISIER, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

I. — Professeurs

Anatomie	
Physiologie	
Physique médicale	
Chimie médicale	
Bactériologie	
Parasitologie et histoire naturelle médicale	
Pathologie médicale et générale	
Pathologie médicale	
Pathologie chirurgicale	
Anatomie pathologique	
Histologie	
Pharmacologie et matière médicale	
Thérapeutique	
Hygiène et médecine préventive	
Médecine légale	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	
Pathologie expérimentale et comparée	
Hydrologie thérapeutique et climatologie	
Clinique médicale	
Hygiène et clinique de la pré	
Clinique des maladies des en	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique des maladies du système nerveux	
Clinique des maladies infectieuses	
Clinique chirurgicale	
Clinique ophtalmologique	
Clinique urologique	
Clinique d'accouchements	
Clinique gynécologique	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique thérapeutique médicale	
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique thérapeutique chirurgicale	
Clinique propédeutique	
Clinique de la Tuberculose	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	
Clinique de neuro-chirurgie	
Clinique cardiologie	
Assistance médico-sociale	

Professeurs sans chaire



II. — Agrégés en exercice

MM.		
AMELINE	Pathologie	chirurgicale.
BARIETY	Pathologie	médicale.
FENARD Henri	Pathologie	médicale.
BERNARD Et. ..	Pathologie	médicale.
BESANÇON (J.).	Hydrologie.	
BOULIN	Pathologie	médicale.
BULLIARD	Histologie.	
CATHALA	Pathologie	médicale.
COSTE	Pathologie	médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie	médicale.
DOGNON	Physique	
FUNCK-	Pathologie	chirurgicale.
FEY	Urologie.	
GAILLARD	Parasitologie.	
GASTINEL	Bactériologie.	

MM.		
DE GAUDART ..	Pathologie	chirurgicale.
D'ALLAINES ..	Physiologie.	
GAYET	Pathologie	médicale.
DE GENNES ..	Histologie.	
GIROUD	Pathologie	médicale.
HAGUENAU	Oto-rhino-laryngologie	
HALPHEN	Anatomie pathologique.	
HUGUENIN	Hygiène.	
JOANNON	Obstétrique.	
LACOMME	Obstétrique.	
LANTUEJOUL ..	Pathologie	médicale.
LAROCHE Guy.	Parasitologie.	
LAVIER	Pathologie	médicale.
LELONG		

MM.

ROUVIERE.
LEON BINET.
STROHL.
POLONOVSKI.
Robert DEBRE.
BRUMPT.
BAUDOUIN.
ABRAMI.
MONDOR.
LEBOUX.
CHAMPY.
TIFFENEAU.
HARVIER.
TANON.
BALTHAZARD.
LAIGNEL.
LAVASTINE.
FIESSINGER.
CHIRAY.
LOEPER.
CARNOT.
Marcel LABBE.
CLERC.
LEREBOUILLET.
NOBECOURT.
H. CLAUDE.
GOUGEROT.
GUILLAIN.
LEMIERRE.
CUNEO.
GOSSET.
GREGOIRE.
LENORMANT.
TERRIEN.
CHEVASSU.
LEVY-SOLAL.
COUVELAIRE.
JEANNIN.
MOCQUOT.
OMBREDANNE.
RATHERY.
LEMAITRE.
Pierre DUVAL.
VILLARET.
TROISIET.
MATHIEU.
Clovis VINCENT.
LAUBRY.
N...
HAZARD.
HOVELACQUE.
MULON.
OLIVIER.
SANNIE.
VERNE.

MM.

LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY (M^{re} J.) .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-.....

DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-.....
 BERT Physiologie.
 HEITZ-BOYER.. Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 NEVEU-.....
 LEMAIRE.. Parasitologie.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE.. }
 AUBERTIN }
 BRULE }
 CHABROL }
 DONZELOT ... }
 DUVOIR }
 LIAN }
 PASTEUR- VAL }
 LERY-RADOT.. }
 SEZARY }

Clinique médicale

MM.

BASSET }
 BROCC }
 CADENAT }
 GATELLIER ... }
 MOURE }
 QUENU }
 VELTER }

Clinique chirurgicale

ECALLE }
 METZGER ... }

Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEILL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TROISIER
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Laënnec
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui nous a fait l'honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.
Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOQUIEN

*Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Médecin des Hôpitaux de Nantes
Professeur à l'École de Médecine*

Qui a bien voulu nous inspirer
cette thèse et nous aider de ses
précieux conseils.

Hommage respectueux et recon-
naissant.

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
ET DES HÔPITAUX DE NANTES

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PICARD.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. LERAT (*in memoriam*).

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEROUX.

MONSIEUR LE DOCTEUR MEIGNEN (*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRELET.

MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLON.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PICARD.

Internat :

MESSIEURS LES DOCTEURS DURBIN ET BUREAU.

MONSIEUR LE DOCTEUR BENON.

MONSIEUR LE DOCTEUR VIEIL.

A MES AUTRES MAÎTRES

LES DOCTEURS ARRONDEL, BARON, JAROUSSE,
PERRIN, RELIQUET.

A MON PERE

A MA MERE

En témoignage de ma profonde
affection et de toute ma reconnais-
sance.

A MES FRERES ET A MA SŒUR

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A MES CAMARADES D'INTERNAT

SUR QUELQUES FORMES ANORMALES DE LEUCÉMIE AIGÜE

INTRODUCTION

On a déjà remarqué depuis quelques années la grande fréquence avec laquelle s'observaient les leucémies aiguës et l'opinion de Gilbert et Weil, pour qui la leucémie aiguë était la plus fréquente de toutes les leucémies, semble se confirmer à mesure que l'on sait davantage dépister cette redoutable affection.

Il s'en faut néanmoins que le tableau classique, tel qu'il a été individualisé par Ebstein en 1889, tel qu'il a été précisé ensuite par les travaux successifs de Fraenkel, de Gilbert et Weil, d'Aubertin, de Boudet, Sabrazès, se retrouve constamment présent chez les malades observés.

Il est au contraire bien certain que la leucémie aiguë est de toutes les leucémies, celle qui est la plus protéiforme dans ses manifestations cliniques.

Aucun des symptômes cliniques n'est indispensable au tableau de la maladie, et même tous peuvent faire défaut ; il en résulte donc que le diagnostic repose davantage sur l'examen hématologique que sur les symptômes cliniques observés ; aussi ne doit-on

pas hésiter à recourir à l'examen hématologique chaque fois qu'il y aura suspicion de leucémie aiguë.

C'est pour illustrer cette opinion que nous avons consacré ce travail à l'étude de quelques formes anormales de leucémie aiguë, en prenant comme point de départ l'étude de deux observations que nous avons eu récemment l'occasion d'étudier.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

M. Pav..., âgé de 34 ans, est envoyé par le Docteur Pasgrimaud au Docteur Boquiem, le 18 février 1939.

Son histoire est la suivante :

Depuis six semaines, il éprouve des sueurs nocturnes abondantes, sans frissons, à la suite desquelles la température monte aux environs de $39^{\circ}5$; il se plaint en outre de douleurs abdominales dans les deux hypochondres d'anorexie et d'une faiblesse extrême : sa pâleur a frappé les membres de sa famille.

Rien à noter dans ses antécédents, sauf un lumbago survenu 18 mois avant les troubles actuels et une sciatique droite apparue 6 mois auparavant.

On relève dans ses antécédents héréditaires qu'une de ses sœurs est morte d'une endocardite sur laquelle nous n'avons pu avoir de précisions.

L'examen clinique montre les symptômes suivants :

Splénomégalie largement palpable, dont le bord antérieur s'accroche facilement à deux travers de doigt sous le rebord costal gauche, où on le sent tranchant, avec ses incisures caractéristiques ; cette palpation est douloureuse ; on ne sent néanmoins à ce niveau aucun signe de réaction péritonéale, pas de froissement, ni de frottement ; au-dessus du rebord costal, on percute la rate sur 5 bons travers de doigt.

Foie légèrement augmenté de volume débordant d'un travers de doigt environ le rebord costal, mais d'une consistance sensiblement normale.

Adénopathies multiples, avec ganglions cervicaux,

axillaires, inguinaux, épitrochléens hypertrophiés ; toutes ces adénites sont à peu près symétriques, sans prédominance d'aucun groupe ; elles sont un peu sensibles à la pression, d'une consistance ferme, mais non dure, ne présentant en aucun point de péri-adénite.

Les muqueuses sont décolorées (en particulier les conjonctives et les lèvres).

L'examen clinique des poumons ne montre rien de spécial, mais une radioscopie et plus tard un cliché radiographique du thorax montrent l'existence d'adénopathies hilaires et d'un léger obscurcissement de l'espace rétro-cardiaque dans les diverses positions obliques.

L'examen du cœur est négatif, la tension artérielle est de 13-8 au Waquez.

Rien à signaler au point de vue du système nerveux.

Il n'y a pas d'hémorragies cutanées ou des muqueuses.

L'état général est fortement déficient, le malade donne l'impression d'une asthénie profonde ; la température est de 37°8 au moment de l'examen.

Différents examens de laboratoire sont faits à ce moment, dont nous rapporterons le détail en raison de l'importance qu'ils revêtent et qui donne son intérêt à l'observation :

1° EXAMENS HÉMATOLOGIQUES :

	19 février	14 mars	21 mars
Hémoglobine	60 %	50 %	35 %
Globules rouges	4.000.000	2.600.000	2.200.000
Globules blancs	6.000	6.600	5.000
Lymphocytes	24 %	15 %	15 %
Monocytes	16 %	15 %	15 %
Polynucléaires neutrophiles .	60 %	70 %	70 %
Dans la série rouge	pas de cellules anormales		
	anisocytose		rien à
	marquée		signaler

2° SPLÉNOGRAMMES :

	28 février	14 mars
Lymphocytes	24 %	42 %
Moyens mononucléaires	10 %	28 %
Polynucléaires neutrophiles . . .	58 %	4 %
Monocytes	8 %	6 %
Polynucléaires éosinophiles ..		
Cellule souche		20 %

3° MYÉLOGRAMME (examen du 28 février) :

Série agranuleuse :

Lymphoblaste	6
Lymphocytes	6
Moyens mononucléaires	4
Monocytes	2
Plasmocytes	2

Série granuleuse :

Hémocytoblastes	2
Cellule souche	6
Myélocytes	28
Polynucléaires neutrophiles	22
Polynucléaires éosinophiles	6

Série rouge :

Mégaloblastes	6
Normoblastes	16

4° HÉMOCULTURE : Pas de développement microbien au troisième jour.

5° BIOPSIE D'UN GANGLION AXILLAIRE (Docteur Castagnary) : Hyperplasie simple, diffuse du tissu lymphoïde, conservation de la capsule et du tissu réticulé. Rien à signaler au point de vue histologique.

6° EXAMEN DES VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES (Docteur Baron) : Pas de localisation leucémique dans la région bucco-pharyngée ; la narine gauche est obstruée par quelques croûtes provenant d'une rhinite atrophique.

7° CUTIRÉACTION à la tuberculine : Négative.

Pendant les deux mois que le malade passe à l'Hôtel-Dieu, la température oscilla entre 38° et 40°, quels que soient d'ailleurs les traitements mis en œuvre. Six transfusions sanguines furent faites sans réaction sauf pour la dernière qui entraîna un léger frisson ; il n'y eut pas d'influence sur la courbe thermique mais peut-être une petite détente au point de vue général.

A ce traitement furent adjointes des injections intramusculaires d'extraits hépatiques concentrés ; la prise d'oxalate de fer par la bouche (2 grammes par jour) et trois injections de mésothorium sous contrôle d'examen hématologiques.

Le poids descendait pendant ces deux mois de traitement de 52 kgs 500 à 42 kgs 900.

Le malade sortit de l'Hôtel-Dieu le 21 avril.

Nous avons appris un mois environ après son départ qu'une évolution fatale s'était produite, sans qu'on ait eu de symptômes marquants depuis sa sortie de l'hôpital.

OBSERVATION N° 2

Mme B..., 27 ans, est envoyée à l'Hôtel-Dieu de Nantes, le 3 octobre 1939, avec diagnostic « d'érythème purpurique avec température élevée ».

Bien portante jusqu'au 15 septembre, elle présente à cette date un épisode grippal sans gravité, qui lui permet trois jours après de reprendre sa vie habituelle.

Le vendredi 27 septembre, elle eut ce qu'on prit pour une rechute de grippe, avec lassitude extrême, fièvre, céphalée.

C'est à ce moment qu'elle ressentit pour la première fois des douleurs vives au niveau des membres inférieurs, douleurs musculaires et non articulaires, à type de brûlures, dont elle souffrait encore lors de son entrée à l'hôpital.

Sa température atteignait 38°5 et progressivement s'éleva jusqu'à 40°3 lors de son entrée.

Le 29 septembre apparurent, d'abord à la face interne, puis à la face externe des deux jambes quelques pétéchies ; le lendemain, la malade présenta quelques épistaxis. Le 3 octobre enfin, elle se décida à entrer à l'Hôtel-Dieu.

Il n'y a rien à noter de pathologique dans les antécédents personnels et familiaux ; ses parents sont actuellement vivants et bien portants ; son mari est en excellente santé, ainsi qu'un enfant de 7 ans.

La malade ajoute que l'affection actuelle est la première qu'elle n'ait jamais présentée.

A l'examen, on est frappé d'emblée par sa pâleur intense et par un certain degré de prostration.

Il n'y a aucun signe fonctionnel, sinon une sensation de sécheresse de la bouche et les douleurs persistantes des membres inférieurs qui sont cependant très atténuées depuis 48 heures.

La température oscille entre 39°6 le matin et 40°3 le soir ; le pouls est parallèle à la température.

Au niveau des deux jambes, à la face interne et à la face externe, se voient disposées d'une façon symétrique des ecchymoses de dimensions d'une pièce de 50 centimes ; à côté de ces ecchymoses, quelques pétéchiies franchement rouges.

A noter également quelques ecchymoses et quelques pétéchiies, mais d'allure beaucoup plus discrète au niveau des membres supérieurs et de la base du cou. Rien à signaler sur l'abdomen et sur le thorax.

Les épistaxis du début n'ont pas réapparu et il n'y a pas eu d'autres manifestations hémorragiques à noter sinon que les règles sont survenues lors de l'entrée de la malade avec une abondance inaccoutumée et une avance de 10 jours.

Il existe un peu d'herpès au niveau des lèvres.

L'examen de la bouche et du pharynx ne révèle aucune anomalie.

L'abdomen est souple ; le foie est de volume normal ; la rate est perceptible sur quatre travers de doigt, mais impossible à palper ou à accrocher au niveau de l'hypochondre gauche ; pas d'adénopathies et cette recherche est négative au niveau de toutes les aires ganglionnaires.

L'examen général est absolument négatif.

EXAMENS SPÉCIAUX

1° HÉMOCULTURE : Négative.

2° EXAMEN HÉMATOLOGIQUE :

Hémoglobine	40 %
Globules rouges	1.400.000
Globules blancs	14.000
Lymphocytes	8 %

Monocytes	5 %
Polynucléaires neutrophiles	32 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Cellules primordiales (dont la plupart ont le type Rieder)	46

2 monoblastes pour 100 leucocytes.

3° TEMPS DE SAIGNEMENT : 15 minutes.

4° TEMPS DE COAGULATION : 11 minutes.

5° SIGNE DU LACET : Positif.

6° MYÉLOGRAMME :

Série agranuleuse :

Lymphoblastes	4
Lymphocytes	3
Moyens mononucléaires	3
Monocytes	3
Plasmocytes	3

Série granuleuse :

Hémocytoblastes.	
Cellules souches	34
qui sont pour la plupart des myélocytes jeunes.	
Polynucléaires neutrophiles	14
Polynucléaires éosinophiles	4

Série rouge :

Mégaloblaste	1
Normoblastes	8
Mégacariocytes	6

Moelle riche en cellules.

On voit donc combien ces deux observations diffèrent de la symptomatologie classique de la leucémie aiguë.

Dans le premier cas, si le diagnostic clinique pouvait être posé (et dès le premier examen du malade, la famille avait été prévenue du diagnostic vraisemblable et du pronostic qui s'ensuivait), par contre, aucun critère hématologique ne permettait dans le sang périphérique de confirmer le diagnostic posé ; ce n'est que la ponction de la moelle osseuse qui a permis d'affirmer qu'il s'agissait bien d'une leucémie aiguë, diagnostic que l'évolution est malheureusement venue confirmer.

Dans notre deuxième observation, au contraire, l'examen hématologique avait montré d'emblée une grande quantité de cellules primordiales dans le sang circulant, alors qu'il manquait à peu près tous les éléments cliniques de la leucémie aiguë : absence d'adénopathies, de splénomégalie, d'ulcérations buccopharyngées ; seules, la fièvre élevée et la pâleur de la malade avec son état général grave indiquaient un processus infectieux sévère, que la présence d'un purpura aux membres inférieurs permettait de rattacher à une affection du sang.

Encore pouvait-on songer davantage, et telle avait été notre première impression, à un purpura infectieux plutôt qu'à une leucoblastose aiguë.

FORMES CLINIQUES

Nous n'avons pas l'intention de dresser un catalogue complet de toutes les formes cliniques de leucémies aiguës ; aussi bien est-il possible, sans grande imagination, de multiplier ces formes pour peu qu'un des symptômes ait la prépondérance sur les autres éléments du tableau morbide.

Notre intention est d'étudier d'une façon un peu plus approfondie les quelques formes spéciales qui méritent d'être individualisées en clinique et dont l'intérêt se justifie, car il est de toute nécessité d'avoir toujours présent à l'esprit la possibilité de ce diagnostic, même en présence d'une forme atypique, si l'on veut éviter de méconnaître celle-ci.

I. — Formes anormales au point de vue clinique

La L. A. peut être anormale soit par son tableau clinique, soit par ses caractères hématologiques et les deux observations personnelles que nous avons rapportées plus haut représentent deux exemples démonstratifs de chacun de ces deux groupes de faits.

Cliniquement, le type envisagé peut différer de la forme classique, soit par l'absence d'un ou plu-

sieurs symptômes, soit par la présence de symptômes anormaux.

A. — LES L. A. ASYMPTOMATIQUES OU PAUCISYMPTOMATIQUES, comme on pourrait les appeler, ont été parfaitement étudiées par MM. Debré, Milhit, Lamy et Fouquet (1). Comme le soulignent ces auteurs, il n'est guère de symptômes qui ne puissent faire défaut dans l'évolution de la maladie. De tous les symptômes, la fièvre est peut-être l'élément le plus constant ; encore qu'on puisse observer des chutes soudaines « suivies de reprises qui disloquent la courbe au point d'interdire toute description valable ». De même, la pâleur ne peut guère faire défaut, et jointe à la fièvre, en l'absence de tout autre symptôme caractéristique, doit toujours faire évoquer la possibilité d'une leucémie aiguë.

Les adénopathies peuvent faire défaut ; nous en avons rapporté nous-même ci-dessus un cas typique. Debré et ses collaborateurs, chez trois cas sur seize de leucémie aiguë, n'ont pu constater d'adénopathies à aucune période de la maladie, quel que fût le territoire ganglionnaire.

La splénomégalie dont on connaît la grande fréquence dans la L. A. peut manquer : comme nous l'avons vu nous-même dans notre observation n° 2

(1) Debré, Milhit, Lamy, Fouquet. — Leucoses et leucémies aiguës de l'enfance. *Bulletins et Mémoires de la Société des Hôpitaux de Paris*, 21 avril 1939, p. 657, 664.

et comme Debré l'a observé trois fois sur seize. Fait intéressant, il n'y a pas de proportion entre l'intumescence ganglionnaire et l'augmentation du volume de la rate ; les adénopathies peuvent exister à l'état isolé sans splénomégalie et réciproquement, la grosse rate peut se voir sans accompagnement de ganglions.

Beaucoup plus rares sont les cas qui, comme le nôtre, ne présentent ni rate, ni ganglions, durant toute l'évolution de l'affection.

L'hépatomégalie est souvent absente. Cinq fois sur seize seulement, Debré a constaté une augmentation de volume du foie.

Les hémorragies assez fréquentes, comme on sait, peuvent toutefois faire défaut, puisque dans le tiers des cas étudiés par Debré, il n'y avait ni ecchymoses, ni pétéchies, ni gingivorragies, ni aucune hémorragie quelle qu'elle fût.

On sait l'importance que les classiques attribuaient pour poser le diagnostic de L. A. aux accidents pharyngés ; en général précoces dans leur apparition, parfois même révélateur de la maladie, ils vont de la simple pharyngite érythémateuse au noma.

Nous rappellerons que nous n'avons observé cet accident dans aucun des deux cas personnels que nous avons rapportés plus haut.

Toutefois, dix fois sur seize, dans la série rapportée par Debré et à laquelle nous avons déjà fait allusion à plusieurs reprises, il n'y avait aucun accident de ce type.

On voit donc qu'aucun symptôme n'est constant dans l'affection, sinon les signes qui appartiennent à la série infectieuse : fièvre et pâleur.

B. — A côté de ces formes anormales par carence symptomatique, il faut étudier les FORMES ANORMALES PAR LA PRÉSENCE DE SIGNES SURAJOUTÉES, soit que ces derniers n'appartiennent nullement au tableau habituel de l'affection, soit qu'il y ait une telle prédominance de l'un d'entre eux que son aspect classique en soit complètement modifié.

1° En tête de ces formes, il faut faire une place tout à fait à part à la *forme hémorragique* ; celle-ci peut revêtir une multitude d'aspect qu'il suffit d'évoquer : hémorragies cutanées, hémorragies muqueuses, hémorragies viscérales.

Comme l'hémorragie peut être le premier signe en date de l'affection, il peut être parfois difficile de la rattacher à la cause et seule l'évolution de la maladie jointe à un examen hématologique soigneux, peut la mettre en évidence.

Il est toutefois un cas sur lequel nous voudrions insister et qu'on pourrait individualiser sous le nom de forme pseudo-purpurique de la L. A. ; c'est à notre observation n° 2 que nous faisons allusion.

Rien, en effet, dans ce cas ne permet de soupçonner cliniquement une leucémie aiguë, c'était absolument le tableau du purpura infectieux, avec ses signes généraux, ses pétéchies et ses ecchymoses, seul

ici l'examen hématologique permet de poser un diagnostic correct.

2° Très proches de ces formes hémorragiques de la leucémie aiguë sont les *formes pseudo-scorbutiques ou angineuses* : c'est qu'en effet, il peut se surajouter à l'angine nécrotique un tableau de gingivite hémorragique, avec muqueuses boursouflées, taumenteuses, hémorragiques, saignant au moindre contact de l'abaisse-langue, qui évoque absolument les faits de carence en vitamine C. Ajoutons incidemment que c'est d'ailleurs en raison de ressemblance symptomatique que l'acide ascorbique a été proposé comme traitement de la leucémie aiguë et qu'on aura apporté quelques résultats heureux dans l'évolution de l'affection sous l'influence de cette thérapeutique. Là encore, c'est seulement un examen complet clinique et hématologique qui permettra de poser un diagnostic précis.

3° D'autres fois, les modifications bucco-pharyngées revêtent *l'aspect d'une diphtérie maligne* (Fraenkel et Ulrich, Méry et Weill-Hallé) ou d'une angine de Vincent (Formara, Le Chintou et La Bernardie). On a d'ailleurs signalé des cas où il y avait localement du bacille diphtérique ou même une association fusospirillaire.

4° La *forme typhoïde* est surtout caractérisée par la prédominance des symptômes généraux et l'absence des signes locaux : la fièvre, la diarrhée, les épistaxis, la prostration, orientant d'autant plus vers le diagnostic d'une affection éberthienne que la spléno-

mégalie vient renforcer encore cette hypothèse. L'évolution de l'affection, jointe à l'examen hématologique et aux constatations négatives du séro-diagnostic et de l'hémoculture, viennent rapidement d'ailleurs poser le diagnostic exact.

5° La *forme hépato-mégalique* se voit de préférence chez les sujets jeunes. C'est en effet surtout chez l'enfant que la rate est augmentée de volume, pouvant devenir parfois énorme, et s'accompagnant quelquefois d'une hypertrophie parallèle du foie. Encore y a-t-il quelques exceptions à cette règle, puisque nous l'avons vu dans les observations de Debré et de ses collaborateurs, la splénomégalie faisait défaut dans un nombre appréciable de cas.

Lereboullet et Boulanger-Pilet ont publié en 1923 l'observation d'un enfant de 11 ans 1/2, chez qui la rate occupait toute la moitié gauche de l'abdomen, et descendait à 2 cm. du pubis, mesurant 25 cm. de hauteur. Le foie débordait largement les fausses côtes et mesurait 18 cm. sur la ligne mamelonnaire. A l'autopsie, ces deux organes pesaient respectivement 1.860 et 2.020 grammes.

D'assez nombreuses observations ont été rapportées concernant cette forme ; nous ne ferons que les énumérer, leur lecture donnant l'impression d'une grande ressemblance entre ces divers faits cliniques.

Tels sont les cas de Eichorts, Muller (observation n° 2), Mennecher, Theodor, Simon, Zuccola, Veeder, Strauch, Smith, Nobécourt, Washburn (observation n° 1, rate de 498 gr. chez un nourrisson de 8 mois),

Vallet, Stolz et Silber, Mlle Condat (rate de 700 gr.), Zaitseva, Mlle Wachi (observation n° 11), Tran Van Doc (observations n°s 6 et 7).

Baize rapporte en outre une observation personnelle inédite de la même forme clinique dans le travail qu'il a consacré avec le Professeur Lereboullet à la leucémie aiguë chez l'enfant. Voici les faits essentiels concernant cette observation qu'on peut citer comme type de cette forme clinique :

Nicole D..., 7 ans, venant de Clermont-Ferrand, rentre à Paris en juin 1929, elle a toujours été bien portante jusqu'à une rougeole survenue le 18 décembre 1928; un mois après, crises douloureuses qualifiées d'appendicite qui se répètent de plus en plus fréquemment par la suite. Puis de la pâleur, de la fièvre apparaissent et le Professeur Castaigne constate deux semaines avant le retour de l'enfant à Paris une grosse rate et un gros foie et porte un diagnostic de leucémie aiguë.

A Paris, le 20 juin 1929, l'enfant examinée par l'un de nous, est très pâle, amaigrie, prostrée, la fièvre oscille quotidiennement entre 38°3 et 40°3. Adénopathies cervicales, inguinales et surtout axillaires.

L'abdomen est gros et l'examen révèle un très gros foie ferme qui déborde de 8 cm. le rebord costal. La rate est énorme, mesurant 17 cm. dans son grand axe : foie et rate se touchant presque. La circonférence de l'abdomen est de 54 centimètres.

Urines abondantes (1.100 cmc. en 24 heures), acide urique normal, urée à 14 gr. 08 par 24 heures. Traces d'albumine.

Deux examens hématologiques (celui du 28 juin après une première séance de radiothérapie) donnent :

20 juin : R. 3.500.000 ; bl. 16.000 ; Hb (Gowers) 85 % ; V. G. 1,20 ; polyneutrophiles 7 % ; polyéosinophiles 0,3 ; moyens et grands monos 22 ; lymphocytes 20 ; cellules souches 48,5 ; monocytes 1,3 ; cellules de Turck 0,3 ; myélocytes 0,6 (très rares hématies nucléées).

28 juin : R. 4.000.000 ; bl. 9.500 ; polyneutrophyles 14 % ; polyéosinophyles 0 ; moyens et grands monos 9 ; lymphocytes 20 ; cellules souches 56 ; monocytes 0 ; cellule de Turck 0 ; myélocyte 1.

Après trois séances de radiothérapie, au cours desquelles la fièvre semble se stabiliser autour de 38° et la splénomégalie diminuer légèrement, l'enfant regagne l'Auvergne où l'on continue le traitement radiothérapique commencé, avec prudence. Mais peu après son retour, la fièvre remonte, une aggravation continue se produit et la mort survient en trois semaines. Durée totale : deux mois environ.

6° Une forme spéciale que l'on pourrait appeler la *forme rhumatismale* doit également être mentionnée, en raison des erreurs de diagnostic possibles qu'elle peut entraîner. Debré, Milhit, Lamy et Fouquet ont bien étudié cette forme dans le travail auquel nous avons déjà fait allusion et voici leur opinion à ce sujet : « Les manifestations ostéo-articulaires ont été signalées déjà par un certain nombre d'observateurs, mais leur fréquence est méconnue ; elle est certainement considérable et mérite d'être mise en vedette »... « Sur seize sujets que nous avons observés, sept en effet ont souffert de douleurs ostéo-articulaires ; parfois il ne s'agissait que d'une gêne ou d'une douleur modérée, exagérée seulement par la marche et la station debout ; quelquefois les douleurs ont été

excessivement violentes, localisées au sternum, aux os du crâne et surtout aux articulations et aux extrémités osseuses ».

« Chez un enfant, nous avons constaté un gonflement bilatéral, siégeant à la hauteur des crêtes tibiales et qui avait tous les caractères cliniques d'une périostite. Chez un autre, il s'agissait de véritables poussées d'arthrite inflammatoire avec rougeur locale et gonflement de la jointure. Les examens radiographiques auxquels nous avons procédé ont donné presque toujours des résultats négatifs. »

« Toutefois, chez un enfant dont nous avons déjà rapporté l'histoire, nous avons, avec M. Marcel Mignon, noté un aspect particulier : ouaté, flou, pagétoyde, du crâne et du bassin et un peu plus tard, dans le tissu spongieux des tibias, des zones ovalaires de raréfaction osseuse diffuse. »

7° Une mention spéciale doit être faite du *chlorome*; le chlorome ou *cancer vert d'Aran*, auquel le Professeur Aubertin a consacré un article d'ensemble très complet (1) peut être individualisé, sinon comme une forme clinique à proprement parler de la leucémie aiguë, du moins comme une affection « en marge » de cette maladie.

Elle est caractérisée par l'apparition de tumeurs multiples supériostées, au niveau du crâne et de la face, spécialement au niveau des parois orbitaires, qui représentent un siège d'élection tellement spécial

(1) Pr. Aubertin. — Le Chlorome. *Monde Médical*, 15 janvier 1929.

qu'il a une importance considérable pour le diagnostic clinique; ces tumeurs sont généralement bi-latérales et peuvent atteindre également les fosses nasales et les sinus; elles comblent et déforment la fosse temporale; adhérant à l'os, non adhérant à la peau, non douloureuses, d'une consistance mollassse. Souvent, elles sont hémisphériques, assez saillantes et, dans quelques cas très rares, on peut voir, à travers la peau amincie, leur teinte verte qui leur a valu leur dénomination; il ne faut pas compter néanmoins sur ce caractère exceptionnel pour poser le diagnostic.

La présence d'une tumeur orbitaire chez l'enfant, doit toujours faire penser au chlorome, elle se traduit d'abord par des douleurs profondes déterminant la diminution de l'acuité visuelle; déjà un examen ophtalmologique peut montrer, à cette période, un certain degré de névrite optique; quelques semaines plus tard apparaît l'exophtalmie ou plus exactement la protrusion de l'œil, unilatérale ou prédominant notablement d'un côté; elle s'accompagne d'œdème notable des paupières, de congestion de la conjonctive, de larmolement ; l'œil devient peu à peu immobilisé, souvent une kératite apparaît et la perte totale de l'œil peut en résulter : les gros yeux saillants, la bouffissure des paupières, la déformation de la face, donnent au petit malade un aspect très particulier, la « frog-face » ou tête de grenouille.

Rappelons que ces symptômes ne sont jamais strictement symétriques et ajoutons que des gan-

gliions cervicaux et occipitaux peuvent accompagner les tumeurs de la face.

Telle est la description de l'affection donnée par le le Professeur Aubertin, et à laquelle il n'y a rien à ajouter.

Signalons d'autres localisations : sinus entraînant une déformation de la face; base du crâne entraînant la paralysie faciale et parfois de la surdité par névrite de l'acoustique; rarement de la polyurie s'il y a une localisation hypophysaire ou infundibulaire; thorax ou bassin, sternum et surtout les côtes qui sont atteintes dans un grand nombre d'observations; os des membres.

Comme en outre, il peut y avoir dans cette affection de la splénomégalie et de l'hépatomégalie, des adénopathies régionales en rapport avec les tumeurs chloromateuses (sans qu'il y ait toutefois d'hyperthrose ganglionnaire généralisée) on conçoit que les symptômes puissent évoquer ceux d'une leucoblastose, réserve faite d'une localisation osseuse.

En outre, la fièvre est fréquente, revêtant un type oscillant, les urines contiennent parfois de l'albumine, exceptionnellement, elles ont une coloration verdâtre et comme fluorescente elles peuvent contenir des peptones; les phénomènes hémorragiques sont rares et généralement terminaux.

Ce qui rapproche le plus le chlorome de la leucémie aiguë, c'est beaucoup moins la clinique que l'hématologie.

On trouve, en effet, une leucocytose (de 20.000 à

50.000) plus rarement un chiffre normal ou un chiffre très élevé (98.000 dans le cas de Darnall; 519.000 dans celui de Bédel; 730.000 dans celui de Rolleston; 1.880.000 dans celui de Burgess), ces leucocytoses élevées sont d'ailleurs exceptionnelles; la formule leucocytaire montre un abaissement du taux des polynucléaires qui peuvent même parfois disparaître complètement et une élévation parfois considérable du nombre des grandes cellules primordiales qui, relativement peu nombreux au début, peuvent atteindre jusqu'à 86 et même 94 %.

On trouve en outre des formes jeunes : myocytes, neutrophiles et éosinophiles, métamyélocytes, normoblastes. On a décrit, comme dans la leucémie aiguë, des formes hématologiques à type myéloïde. L'existence de ces formes étant discutées par certains hématologistes, surtout en ce qui concerne la forme lymphoïde.

L'anémie est constante et la déglobulisation rapide. Le chiffre de globules pouvant passer par exemple de 1.700.000 à 460.000 en trois semaines, comme dans le cas de Pissany et Richet; il y a anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie. L'évolution est rapide et se fait généralement en quelques semaines.

8° Parmi les formes dégradées et difficiles à classer de la leucémie aiguë, il faut signaler l'observation publiée par Marcel Labbé, Boulin, Justin, Besançon, Pétresco et Soulier, sous le *syndrome de Mikulicz*, au cours d'une leucémie aiguë.

Il s'agissait d'une malade présentant une tuméfac-

tion des glandes salivaires (parotide sous-maxillaire et sub-linguale) avec hémorragies sous-muqueuses le long du trajet du canal de Wharton, sécheresse de la bouche, langue rôtie.

L'examen hématologique montrait 320.000 leucocytes avec 51 % de lymphoblastes; c'est la même forme clinique, sans autre analogie dans la littérature médicale, et que nous rapportons ici en raison de son caractère exceptionnel.

II. — Formes hématologiques

1° CRYPTO-LEUCÉMIE. — C'est dans ce cadre que nous pouvons ranger la première observation personnelle que nous avons rapportée plus haut et qui n'avait aucune caractéristique hématologique propre dans le sang périphérique, alors que le prélèvement opéré au niveau des organes sanguiformateurs, montrait la présence de cellules primordiales qui ont permis le diagnostic; le terme de crypto-leucémie dû au Professeur Emile Weil, indique suffisamment qu'il s'agit de forme cachée de l'affection, c'est-à-dire pour reprendre les termes de E. Weil, dont la présence hyperplasique ne s'extériorise pas dans le sang circulant et dont la formule sanguine reste normale (1). Ces auteurs rapportent une observation (observation VI du travail ci-dessous) dans laquelle l'absence de tout syn-

(1) Les crypto-leucémies. B. Weil, Ish-Wall et Mme Bernes, *Presse Méd.*, 8 janv. 1936.

drome infectieux caractéristique, la formule sanguine à peu près normale, faisait porter cliniquement le diagnostic de L. A., bien que la ponction splénique révélait la nature leucoblastique de l'affection, confirmée d'ailleurs par l'évolution.

Debré et ses collaborateurs ont également insisté sur ces faits « dans une proportion importante, de ces leucoses aleucémiques et leucopéniques, disent-ils, les examens de sang ne permettent à aucune moment de mettre en évidence les cellules pathologiques des leucoblastes ».

Dans d'autres cas, les cellules leucoblastiques peuvent être retrouvées sur les lames, mais en si petit nombre, que leur recherche et leur identification sont singulièrement malaisées. En fait, le diagnostic de ces leucémies dissimulées ne peut être affirmée par l'examen de sang, il exige celui de la moelle osseuse, mais l'étude du myélogramme montre une modification si nette de l'image habituelle qu'elle permet une affirmation catégorique. En effet, en place de l'aspect normal, panaché, bariolé, que réalise le voisinage sur la lame des granulations des érythroblastes à différents degrés de maturation et les cellules lymphoïdes adultes, on observe seulement une nappe cellulaire homogène constituée uniquement par des leucoblastes. Il s'agit d'éléments d'une taille relativement petite, 8 à 15 μ , munis d'un noyau volumineux, dont la chromatine est peu dense et où on aperçoit des nucléoses arrondies, parfois réniformes ou ovalaires, il remplit presque complètement les cellules, ne laissant à son

pourtour qu'une mince couronne de protoplasme basophile.

Telle est cette forme crypto-leucémique, d'autant plus intéressante à connaître qu'elle ne semble pas absolument exceptionnelle à en juger par les observations récemment publiées.

2° LEUCÉMIE AIGÜE A FORME D'ANÉMIE PLASTIQUE

Cette forme ne paraît pas très fréquente. Forbes et Langmead, Isaac et Cobliner, Lereboullet et Baize, en ont rapporté des observations typiques. Nobécourt avait déjà insisté sur la difficulté de classer certaines observations intermédiaires entre la leucémie aiguë et l'anémie pernicieuse, ce sont ces formes qu'il appelait « splénomégalie avec anémie grave, hypoplastique et leucocytose embryonnaire » c'est également à ces formes que certains auteurs ont réservé le nom de leucanémie, bien que ce terme prête à confusion.

D'une façon générale, cette forme est caractérisée par l'intensité de l'anémie qui simule une anémie pernicieuse presque toujours aplastique. En fait, il s'agit plutôt d'une nuance hématologique dépendant de l'intensité et des caractères de l'anémie, plutôt que d'une véritable forme clinique.

3° LEUCÉMIE AIGÜE A TYPE LYMPHOÏDE ET A TYPE MYÉLOÏDE

En principe, le *type lymphoïde* est caractérisé par l'association d'éléments lymphoïdes (lymphocytes et moyens nucléaires) et par l'aspect des grandes cellules indifférenciées; qui ont un protoplasme moins im-

portant que dans le type myéloïde; l'anémie est également moins marquée.

Le *type myéloïde* qui serait surtout l'apanage des cas suraigus, montre à un examen hématologique des cellules primordiales pouvant avoir des réactions diastasiques des myéloïdes (oxydases) et de plus, on y trouve une formule d'éléments granuleux un peu panachés : myélocytes, polynucléaires.

Dans un article récent, Dudley Hart (1) a étudié spécialement ces formes de leucémies lymphoïdes aiguës.

« L'aspect hématologique peut, dit-il, n'être présent que pendant une partie de l'évolution de la maladie ou même être entièrement absent ».

D'après Gittins (1933) il faudrait admettre trois sous-espèces de cette leucémie lymphoïde aiguë :

a) lymphodémie leucémique où il y a une lymphocytose et une leucocytose.

b) lymphodémie leucocythémique où il n'y a pas de leucocytose, mais une lymphocytose relative.

c) lymphodémie aleucémique où il n'y a pas d'augmentation du nombre des lymphocytes.

Naturellement, il y a de multiples formes de transitions entre ces différents sous-groupes.

Reste en fin à dire un mot d'une variété de leucémie aiguë qui mérite une mention très spéciale : la LEUCÉMIE AIGÜE A MONOCYTES.

Bien étudiée par Edwin Osgood (2) et par Montgo-

(1) Dudley-Hart. — Acute lymphatic leucoemia in childhood. *Lancet*, 25 juin 1938.

(2) Osgood. — *Archives of Internal Medicine*, juin 1937.

méry et Watkins⁽¹⁾ cette L. A. à monocyte, présente les caractères suivants :

Importance de la gingivite hémorragique (les auteurs américains soulignent le grand nombre de cas qui sont allés consulter un stomatologiste avant d'aller voir leur médecin) parfois existence de stomatite gangréneuse, pétéchies très fréquentes, rate généralement un peu élargie, gros foie aussi commun que la grosse rate.

Au point de vue pronostic, tendance de la leucémie aiguë à avoir une évolution très rapide, et ceci, ajoutent les auteurs, est en contradiction avec la leucémie-lymphoïde et myéloïde dans lesquelles les formes cliniques sont beaucoup plus fréquentes que les formes aiguës.

Au point de vue de la formule hématologique, de ces leucémies à monocytes, il faudrait distinguer entre le type Naegeli de leucémie monocytique et le type Schilling.

Le premier serait une variante de la leucémie myéloïde avec prédominance de monocytes, tandis que le deuxième serait une leucémie strictement réticulo-endothéliale dans laquelle les cellules proviennent des cellules réticulées.

On trouvera dans le travail de ces auteurs toutes les différences hématologiques entre ces deux types de cellules, différences qui sont parfois difficiles à trancher pour quiconque n'est pas un hématologiste très averti.

(1) Montgomery Watkins. — *Archives of Internal Medicine*, 1938.

Au reste, nous rappellerons que cette distinction entre ces deux types Naegeli et Schilling n'est pas admise à l'heure actuelle par tous les hématologistes, elle a donc une importance plus doctrinale que pratique, il convenait néanmoins de la mentionner ici au moins au titre indicatif.

CONCLUSIONS

A l'occasion des deux cas de leucémie aiguë personnels que nous avons rapportés, nous avons dans ce travail envisagé les différentes formes cliniques de leucémie aiguë qu'on pouvait rencontrer dans la pratique.

Il résulte de l'étude de ces différentes formes que la leucémie aiguë est une affection beaucoup plus sujette à des variations cliniques que les formes myéloïdes ou lymphoïdes, que son diagnostic clinique est par conséquent beaucoup plus délicat et qu'à moins d'y penser systématiquement en présence d'une affection aiguë grave se caractérisant par de la fièvre, une pâleur intense attestant une déglobulisation rapide et un état général sérieux, on pourrait négliger le diagnostic exact.

Un examen hématologique s'impose donc systématiquement dans tous les cas qui pourraient évoquer le diagnostic de leucémie aiguë; encore ne suffit-il pas toujours, pour poser le diagnostic exact, en raison de la fréquence relative des formes de crypto-leucémie, dans lesquelles la formule sanguine caractéristique

ne peut se retrouver qu'à l'étude des prélèvements des organes sanguiformateurs : rate et surtout moelle osseuse infiniment moins dangereuse et plus facile à réaliser.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
TROISIER.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- P. AUBERTIN. — Le chlorure. *Monde Médical*, 15-I-39.
- DEBRÉ, MILHIT, LAMY, FOUQUET. — Leucoses et leucémies aiguës de l'enfance. *Bull. et Mémoires de la Société des Hôpitaux de Paris*, 21-IV-39.
- DUDLEY, HART. — Acute lymphatic leuchæmia in childhood. *Lancet*, 25-VI-38.
- MONTGMÉRY, WATKINS. — *Archives of Intern. Medecine*, juin 1938.
- OSGOOD. — *Archives of Intern. Medecine*, juin 1937.
- E. WEILL, ISH-WALL et S. PERLÈS. — Un cas de leucémie aiguë sans modification sanguine diagnostiquée par la ponction de la rate. *Le Sang*, n° 2, 1935.
- E. WEILL, ISH-WALL et Mme BERNÈS. — Les crypto-leucémies. *Presse Médicale* du 8-I-36.



IMPRIMERIE SPECIALE
DE
MM. VIGOT Frères



